

FICHE

Traitement du trouble de l'usage d'opioïdes

Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des sur-doses

Validée par le Collège le 10 mars 2022

Afin d'éviter ou de limiter le trouble de l'usage des opioïdes, une juste prescription des antalgiques opioïdes dès l'instauration du traitement s'impose, accompagnée d'une information sur les règles de bon usage.

Les MSO ne sont pas indiqués (pas d'AMM) ni recommandés pour traiter le trouble de l'usage d'autres substances psychoactives (ex. : alcool, cannabis, benzodiazépines, psychostimulants).

Traitement d'un trouble de l'usage

Modalités du traitement du trouble de l'usage

Il est recommandé de prendre en charge les patients atteints de TUO en soins de première ligne avec coordination vers des structures spécialisés si nécessaire.

Avant toute prescription initiale d'un médicament de substitution aux opioïdes, il convient de définir avec le patient quels sont ses objectifs thérapeutiques dans la perspective d'une décision médicale partagée. La possibilité et les conditions d'une réduction ou d'un arrêt du MSO sont à évoquer dès l'instauration du traitement afin que le patient considère une telle option comme légitime sans en faire la finalité de la prise en charge.

Des interventions psychosociales et d'accompagnement par les associations d'usagers (approche expérientielle : groupes d'entraide et d'autosupport, patient expert) doivent être proposées en complément du traitement médicamenteux de substitution, sans qu'elles soient perçues comme conditionnelles ou obligatoires à l'accès à la substitution.

Il est recommandé d'effectuer la transition vers une substitution des opioïdes lorsque la situation clinique le nécessite et que le patient le souhaite, un sevrage direct (sans substitution) étant associé à un taux élevé de récurrence accompagnée d'un risque de morbi-mortalité.

Si l'éventualité d'une substitution n'est pas retenue par le patient :

- il est recommandé d'effectuer un sevrage progressif (diminution de la dose d'antalgique opioïde sur plus d'un mois) avec un suivi médical rapproché en consultation d'algologie ;
- si le patient souhaite un sevrage rapide (diminution de la dose d'antalgique opioïde en moins d'une semaine), une hospitalisation est préférable, avec une réévaluation post-hospitalisation à court terme (15 jours à 1 mois) et un suivi au plus long cours.

L'instauration d'un traitement de substitution aux opioïdes ne doit pas être faite dans l'urgence sans avoir au préalable sécurisé la prise en charge (dépendance physique aux opioïdes confirmée, projet

de soins défini, éducation du patient au bon usage, absence de contre-indication...). En cas de douleurs associées pouvant aggraver un TUO existant, les principes d'analgésie multimodale sont à privilégier. En cas d'échec, il est possible de fractionner le MSO prescrit et d'envisager l'augmentation de sa posologie ; l'avis d'un spécialiste (consultation douleur) est recommandé.

Il est recommandé d'évaluer systématiquement la pertinence d'une prescription et d'une dispensation de naloxone « prête à l'emploi » qui est utile en cas de risque de surdose avec risque vital et, le cas échéant, d'informer le patient et son entourage sur les modalités de son utilisation.

Choix du traitement médicamenteux

Critères de choix

Les deux médicaments de substitution aux opioïdes disponibles en France sont la buprénorphine, associée ou non à la naloxone, et la méthadone.

Dans tous les cas, le patient doit être informé des modalités de prescription, de délivrance, de suivi et de bon usage.

Le choix initial d'un médicament de substitution aux opioïdes est pris avec le patient en tenant compte de :

- ses préférences ;
- ses comorbidités ;
- ses antécédents ;
- les potentielles interactions médicamenteuses avec ses traitements concomitants ;
- des considérations de sécurité, y compris le risque de détournement de la voie d'administration (par voie intranasale ou injectable).

Réduction de la consommation du ou des opioïdes en lien avec le TUO

Si l'objectif consiste en une simple réduction de la consommation d'opioïdes, il est recommandé d'instaurer une substitution avec la méthadone, la buprénorphine n'étant pas adaptée compte tenu de ses propriétés pharmacologiques (action agoniste partielle, forte affinité aux récepteurs).

Arrêt de la consommation du ou des opioïdes en lien avec le TUO

Si l'objectif consiste en l'arrêt de la consommation d'opioïdes et que le patient n'a pas de préférence du MSO, il est recommandé d'instaurer une substitution avec la buprénorphine, plus sûre que la méthadone vis-à-vis du risque de surdose¹.

Si l'objectif d'arrêt vient en second temps après une réduction de la consommation d'opioïde, il est recommandé de poursuivre la substitution avec le MSO initialement prescrit s'il convient au patient.

L'association buprénorphine-naloxone est indiquée (AMM) lorsque les préoccupations concernant l'usage détourné du traitement (plus fréquent avec la buprénorphine) sont primordiales. En effet, compte tenu de la relative difficulté de prise des comprimés sublinguaux s'ajoutant à la faible biodisponibilité de la buprénorphine par cette voie, de nombreux patients utilisent la voie intranasale ou intraveineuse pour en modifier l'effet (délai, durée).

La forme lyophilisat de la buprénorphine a une vitesse de dissolution plus rapide que la forme comprimé sublingual ce qui peut être pratique dans certaines situations (prise supervisée en milieu carcéral, etc.). Il convient de laisser le patient choisir sa forme galénique, et de tenir compte de la non-

¹ De plus, la buprénorphine est plus accessible du fait d'une prescription possible par tout médecin non hospitalier et en dehors des centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA).

interchangeabilité entre les deux formes sans nouvelle titration, leur biodisponibilité n'étant pas équivalente.

Il est recommandé d'instaurer une substitution avec la méthadone² lorsque le traitement par la buprénorphine associée ou non à la naloxone n'est pas l'option de choix du patient ou a été insuffisamment efficace.

Instauration du traitement substitutif

Principes communs aux MSO

En cas d'objectif de sevrage de la consommation d'opioïdes, la titration permettra d'obtenir :

- l'abstinence d'opioïdes (hors MSO) ;
- l'absence de signes de sevrage ;
- la diminution progressive du *craving*, défini comme un désir intense et irrésistible de consommer la substance ;
- et des effets indésirables acceptables pour le patient.

Les posologies sont à adapter en fonction de la clinique et des interactions médicamenteuses, notamment pharmacocinétiques (cf. AMM des MSO). De même, des posologies plus faibles sont à prévoir en cas d'association avec des médicaments déprimeurs respiratoires (benzodiazépines, hypnotiques, antidépresseurs tricycliques, gabapentinoïdes, etc.) ou avec une consommation quotidienne d'alcool connue, qui sont un facteur de risque de surdosage à prendre en compte dans la cinétique d'augmentation des posologies.

En l'absence de satisfaction clinique du patient malgré une titration bien conduite, le MSO pourra être fractionné en deux prises quotidiennes.

En cas d'un saut de prise, il convient de poursuivre le traitement à la même dose que celle précédente et de décaler de 24 heures toute augmentation de posologie initialement prévue. En cas de rupture prolongée du traitement, il convient d'être vigilant sur la perte éventuelle de tolérance et si nécessaire d'adapter la posologie de réintroduction du traitement.

Buprénorphine

Il est recommandé de débiter par une posologie de 8 mg de buprénorphine si le patient présente des signes de sevrage modérés à sévères. Si le patient ne présente pas des signes de sevrage, il est préférable de décaler le démarrage de la substitution ou de débiter par 4 mg, puis de prévoir 1 à 2 heures après un autre comprimé sublingual de 4 mg si un syndrome de sevrage est apparu.

En fonction de la clinique, la posologie peut être augmentée par paliers de 2 à 8 mg/j jusqu'à un maximum de 24 mg/j (18 mg/j avec la forme lyophilisat), l'efficacité du traitement étant souvent optimale à partir de 16 mg de buprénorphine sublinguale pour un objectif d'arrêt total de la consommation de l'opioïde problématique.

En cas de posologies élevées de buprénorphine sans satisfaction clinique du patient, une supervision est recommandée pour vérifier le respect d'une prise sublinguale conforme à l'AMM. Si ces modalités de prises sont difficilement applicables pour le patient, la forme lyophilisat est une option à proposer au patient.

² Médicament soumis à prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou aux médecins hospitaliers.

Méthadone

Lors de l'instauration du traitement par méthadone, il est recommandé de prévoir une supervision régulière, voire quotidienne. Les premières semaines sont importantes en vue d'équilibrer le patient et de s'assurer que ses consommations d'opioïdes (hors MSO) se négativent si ce sont les objectifs définis. En cas de bon déroulé de la prise en charge, il est important de permettre plus de flexibilité avec des dispensations espacées (dans la limite des dispositions réglementaires) afin de ne pas altérer la vie sociale, professionnelle et familiale du patient.

Le niveau de supervision nécessaire est déterminé par l'évaluation des éléments échangés avec le patient (efficacité, tolérance, *craving*, respect du protocole, atteinte des objectifs).

Il est recommandé :

- de débuter à une posologie de 20 à 40 mg le premier jour selon l'évaluation médicale et l'historique du patient ;
- d'augmenter la posologie de la méthadone de 5 à 10 mg tous les trois à cinq jours compte tenu de sa demi-vie, en s'assurant que le patient présente des signes de sevrage et non d'intoxication avant de passer au palier suivant.

En cas d'objectif d'arrêt de la consommation d'opioïdes, la posologie quotidienne moyenne se situe entre 60 et 120 mg.

En cas d'objectif de réduction de la consommation d'opioïdes, des cibles de posologies plus faibles peuvent être décidées en informant le patient du délai de rémanence de la méthadone dans l'organisme afin qu'il ne se mette pas en danger de surdose d'opioïdes.

Suivi au long cours

Principes communs aux MSO

Le traitement doit être envisagé sur le long terme bien que la durée optimale de traitement ne soit pas connue, et la possibilité et les conditions d'un arrêt du traitement doivent être rappelées.

Pendant toute la durée du traitement, et dans le cadre d'une alliance thérapeutique entre le clinicien, le pharmacien et le patient, un suivi personnalisé permettra d'identifier les difficultés (ex. : co-consommations, usages détournés, etc.) et d'assurer un accompagnement adapté.

L'avis d'un expert en addictologie est souhaitable dans un contexte de détournement suspecté ou avéré, ainsi que pour des conseils en matière de réduction des risques.

Les doses doivent être adaptées à chaque patient et ajustées en fonction :

- de l'effet des médicaments : intoxication ou sédation en raison d'une dose trop élevée ; sevrage en raison d'une dose trop faible ;
- des effets indésirables sachant que de nombreux effets indésirables des opioïdes disparaissent au cours des 2 à 4 premières semaines de traitement, mais certains sont persistants et peuvent nécessiter un ajustement de la dose, avec avis spécialisé en cas de doute ;
- de la persistance du *craving* ou de la consommation de substances psychoactives : l'augmentation des doses de méthadone ou de buprénorphine est souvent une réponse efficace à la consommation d'opioïdes illicites ;
- de la satisfaction du patient sur l'adéquation de la dose et les objectifs du traitement ;
- des préoccupations quant à une surconsommation du MSO ou un usage détourné de sa voie d'administration.

À plus long terme et comme tout traitement chronique, celui-ci devra être réévalué régulièrement en lien avec :

- la balance bénéfices/risques ;
- les objectifs du patient (évolutifs en fonction du temps) ;
- les interactions médicamenteuses si les traitements concomitants ont changé ;
- l'évolution physiologique liée à l'âge (augmentation du QT, baisse de la fonction rénale, hépatique) ;
- les modifications de consommations annexes (alcool, benzodiazépines, substances illicites, etc.).

Un test urinaire permet également de personnaliser le suivi et de faire le point sur les consommations d'opioïdes et autres substances psychoactives au moins tous les 6 mois.

L'usage occasionnel concomitant d'un autre opioïde ne contre-indique pas la poursuite d'un traitement par MSO. Le risque de surdose lié à cet usage doit être évoqué avec le patient.

Buprénorphine

L'ajustement de la dose de buprénorphine, plus flexible que la méthadone, peut être effectué quotidiennement.

L'efficacité du traitement est optimale pour la forme sublinguale entre 16 et 24 mg/j et permet de contrôler la consommation d'opioïdes illicites. La posologie maximale pour la forme lyophilisat est de 18 mg/j.

Compte tenu du risque de détournement de la voie d'administration de la buprénorphine, il est recommandé d'interroger le patient sur la manière dont il s'administre son traitement.

Méthadone

Bien que quelques patients répondent à une dose d'entretien de 30 à 60 mg/j de méthadone, la plupart des patients sont davantage soulagés avec une dose d'entretien de 60 à 120 mg/j, ce qui minimise une réponse euphorique si les patients s'autoadministrent des opioïdes supplémentaires.

En cas d'adaptation posologique au cours du suivi, celle-ci est effectuée à la hausse comme à la baisse par palier de 5 à 10 mg avec une phase de stabilisation de cette nouvelle posologie pendant 3 à 5 jours.

Toute posologie supérieure à 120 mg/j nécessite une exploration du risque d'interactions médicamenteuses, et une surveillance accrue des effets indésirables (dont l'intervalle QT), ainsi qu'un renforcement de la supervision pour éviter tout détournement.

Certains patients bénéficient d'un fractionnement de la prise de méthadone dans la journée :

- les patients nécessitant une gestion combinée de la douleur chronique et de la dépendance physique aux opioïdes (avec des prises de méthadone toutes les 6 à 8 h pour une antalgie efficace) ;
- les métaboliseurs rapides de la méthadone en raison d'une variation génétique ou d'une interaction avec des médicaments inducteurs enzymatiques ; la surveillance thérapeutique des taux plasmatiques de méthadone est alors nécessaire, généralement en consultation avec un addictologue ;
- les femmes enceintes qui présentent un métabolisme accéléré et un volume de distribution plus important au cours de la grossesse.

Relais d'un MSO vers l'autre

Un relais d'un MSO vers l'autre peut être nécessaire en cas d'efficacité insuffisante.

De la buprénorphine (sublinguale) vers la méthadone

Le relais de la buprénorphine par la méthadone est plus simple que l'inverse.

La méthadone peut être administrée 24 heures après la dernière dose de buprénorphine. Comme pour toute instauration d'un traitement par méthadone, la dose initiale ne doit pas dépasser 40 mg/j.

Lorsque les patients sont préalablement équilibrés avec une posologie quotidienne inférieure ou égale à 4 mg de buprénorphine, il est recommandé de commencer à faible dose et de titrer de manière appropriée.

Le médecin doit revoir le patient le lendemain de la première prise de méthadone pour ajuster la dose suivante en conséquence.

De la méthadone vers la buprénorphine (sublinguale)

La posologie de méthadone doit être réduite et stabilisée à 30 mg/j ou moins car la probabilité d'un sevrage brutal diminue avec la posologie de méthadone.

Un transfert vers la buprénorphine pour des doses de méthadone supérieures à 30 mg ne doit être effectué que dans un milieu spécialisé hospitalier et après avis d'un addictologue.

La première dose de buprénorphine doit être administrée au moins 24 à 36 heures après la dernière prise de méthadone et de préférence avec des symptômes légers à modérés de sevrage.

L'augmentation de l'intervalle de temps entre la dernière prise de méthadone et la première prise de buprénorphine réduit l'impact et la gravité du sevrage précipité.

Arrêt du traitement substitutif

Décision d'arrêt d'un MSO

La décision d'arrêt du MSO doit être discutée avec le patient et l'arrêt progressif accompagné par les professionnels de santé concernés. Si cette décision est prise conjointement, une information à l'entourage peut être utile.

Il est préférable d'envisager l'arrêt d'un MSO lorsque les patients sont cliniquement stables (arrêt de consommation d'opioïdes autres que le MSO, stabilité du cadre de vie, activité professionnelle...). Chez les patients stables souhaitant arrêter leur médicament de substitution aux opioïdes, il est recommandé d'évaluer la possibilité d'effectuer une diminution progressive de la posologie (échelonnée sur plusieurs mois, voire des années, selon le patient).

Un arrêt réussi d'un MSO consiste en un arrêt sûr et confortable des médicaments opioïdes, sans rechute dans les troubles de l'usage des opioïdes ou d'autres substances.

Les conséquences d'une tentative de sevrage infructueuse du fait d'un arrêt prématuré du traitement peuvent être : une rechute de la consommation d'opioïdes ou d'autres substances, notamment l'alcool, ainsi qu'une détérioration de la santé physique et psychique et des conditions sociales du patient, avec un risque de surdose et de décès augmenté.

Il est recommandé d'informer le patient qui envisage d'arrêter un MSO sur la façon d'aborder cet arrêt et les conditions de sa réussite, ce qui est essentiel dans le cadre d'une décision médicale partagée et à la planification de ce processus.

Les conditions de réussite d'un processus d'arrêt d'un MSO sont liées à différents facteurs : modalités de sevrage, consommation d'alcool ou autres drogues, comorbidités et conditions socio-environnementales.

Chez les patients stables traités par de faibles doses de MSO (< 30 mg/j de méthadone ou 2 mg/j de buprénorphine) et pouvant être réticents à de nouvelles réductions de dose ou à l'arrêt du traitement, il est recommandé de discuter des stratégies de sevrage et de les rassurer face à leurs préoccupations ou craintes, sans les inciter à l'arrêt du médicament. Il est également possible de faire une pause dans la décroissance de la dose si le patient le souhaite, voire de réaugmenter la dose si nécessaire.

En raison du risque de rechute et du risque accru de surdose après la réduction de la tolérance aux opioïdes, il est recommandé de proposer un programme de suivi régulier du patient avec une fréquence accrue des examens dès l'arrêt complet de toute consommation d'opioïdes, pour continuer à superviser la période suivant le sevrage en opioïdes, évaluer une rechute éventuelle et/ou l'apparition de comorbidités. Le recours à une association d'entraide peut contribuer à ce suivi, particulièrement en cas de désocialisation et de déficit interpersonnel causés par l'addiction. De plus, la prescription ou la dispensation de naloxone « prête à l'emploi » est nécessaire à l'arrêt du traitement, en informant le patient et son entourage sur les modalités de son utilisation.

Procédures de sevrage

Il est recommandé de diminuer progressivement le MSO pendant plusieurs mois, voire des années selon les patients, afin de leur permettre de s'adapter aux changements physiologiques, comportementaux et sociaux nécessaires. L'intensité des symptômes du sevrage augmente lorsque la dose de MSO approche de zéro, avec un inconfort de sevrage maximal 1 à 4 semaines après l'arrêt du traitement. Des symptômes (ex. : mauvais sommeil, troubles de l'humeur, *craving*) peuvent persister pendant plusieurs semaines ou mois à une faible intensité ou fréquence. Comme pour toute tentative de sevrage progressif d'un médicament, un suivi attentif est nécessaire pour identifier une rechute ou une détérioration de l'état du patient, indiquant la nécessité de reconsidérer le plan de traitement.

Méthadone

Il est recommandé de réduire les posologies de méthadone de 5 à 10 % toutes les 1 à 4 semaines (c.-à-d. 5 à 10 mg de réduction pour les posologies > 50 mg et 1 à 5 mg de réduction pour les posologies < 50 mg). Le taux de réduction peut varier selon les indications, le délai de sevrage et la stabilité clinique du patient.

Chez les patients ne pouvant réduire davantage leur posologie de méthadone (souvent entre 20 et 60 mg) en raison de l'inconfort du sevrage, d'une utilisation accrue d'autres médicaments ou d'une détérioration somatique et psychique, il est recommandé de la réaugmenter au palier supérieur permettant de stabiliser à nouveau le patient, ou bien d'envisager un transfert vers la buprénorphine pour un processus de sevrage plus facile pour le patient.

Buprénorphine

Des réductions de dose incrémentielles plus importantes étant mieux tolérées avec la buprénorphine qu'avec la méthadone, il est recommandé de réduire les posologies de buprénorphine jusqu'à 25 % toutes les 1 à 4 semaines (c.-à-d. 4 à 8 mg de réduction pour les posologies > 16 mg et 0,4 à 4 mg de réduction pour les posologies < 16 mg).

Perspectives de traitements de substitution aux opioïdes

Nouvelles formes galéniques de buprénorphine à libération prolongée

Deux médicaments avec de nouvelles formes galéniques de buprénorphine à libération prolongée ont respectivement obtenu une AMM en 2018 et 2019 pour le traitement des TUO, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique :

- le premier (commercialisé depuis juillet 2021), réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 16 ans ou plus, est une solution injectable à libération prolongée (formant un dépôt), à administrer par voie sous-cutanée exclusivement par un professionnel de santé ; sa durée d'action est hebdomadaire ou mensuelle. Sa prescription et son administration ne peuvent être qu'hospitalières ou en CSAPA ;
- le deuxième (en attente de commercialisation), réservé aux adultes, est constitué de quatre implants à insérer dans le tissu sous-cutané.

Un traitement par buprénorphine à libération prolongée peut être envisagé à la place d'un traitement par buprénorphine à libération immédiate, dans le cadre d'une décision médicale partagée, dans les situations suivantes :

- gêne du patient par une prise quotidienne du traitement ;
- non-sécurisation du stockage des opioïdes à domicile ;
- observance du traitement insuffisante ;
- risque de détournement du traitement, notamment en milieu carcéral.

Le relais d'un traitement par méthadone vers une forme retard de buprénorphine ne peut se faire que pour une posologie maximum de 30 mg/j de méthadone, et après un délai d'au moins 24 heures depuis la dernière prise de méthadone. Les patients traités par la buprénorphine sublinguale peuvent recevoir directement la forme retard de buprénorphine le lendemain de la dernière prise de buprénorphine sublinguale.

Prise en charge alternative aux patients en échec aux traitements de substitution autorisés

Recommandation aux pouvoirs publics

Dans une perspective du maintien dans le système de soins, il est recommandé de prendre en compte, pour les patients usagers d'opioïdes chez lesquels la buprénorphine et la méthadone sont inefficaces ou contre-indiquées, la nécessité d'une mise à disposition d'une prise en charge alternative de substitution aux opioïdes³.

³ L'ANSM a mis en place un comité scientifique temporaire « Sécurisation de l'utilisation de la morphine chez les usagers d'opioïdes dans le cadre de leur dépendance » dont l'objectif est notamment de proposer les modalités cliniques et les conditions de prescription et de délivrance permettant de sécuriser l'utilisation de la morphine à visée substitutive.